

【명세서】

【발명의 명칭】

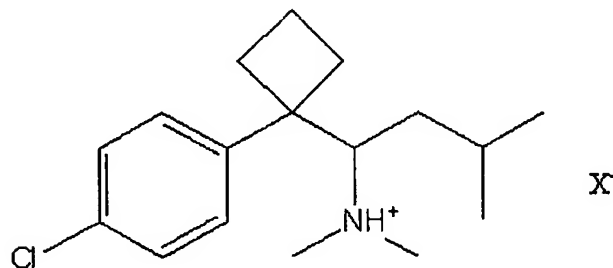
시부트라민의 무기산염{Inorganic acid salts of sibutramine}

【기술분야】

본 발명은 하기 화학식1의 시부트라민(N,N-디메틸-1-[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]-3-메틸부틸아민)의 신규 무기산염, 그의 결정형과 이를 유효성분으로 포함하는 약제학적 조성물, 그의 제조방법 및 그 용도에 관한 것이다.

【배경기술】

【화학식 1】



X = HSO₄, Br, H₂PO₄·H₂O

시부트라민(N-{1-[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]-3-메틸부틸}-N,N-디메틸아민)은 우울증, 파킨슨병, 비만증, 비인슐린 의존성 당뇨병 및 간질의 치료에 유용한 치료제로서, 생체내 5-히드록시트립타민 및 노르아드레날린 재흡수 억제제이다(Neuropharmacology, 28, 129-134p). 시부트라민은 포만감을 증가시켜 음식섭취를

감소시키고, 열발생을 자극하여 에너지 소비를 증가시키는 이중작용에 의해 체중을 경감시킨다(Int.J.Obesity, 19, 145p; Brit.J.Pharmacol. 114, 388p).

또한 시부트라민은 낮은 용점 때문에 정제하기 어려우므로 약제학적 조성물의 제조를 위해서는 재결정화에 의해 정제될 수 있는 결정형 물질을 사용하는 것이 바람직하다. 약제학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 비독성 산부가염을 형성하는 산으로부터 형성된 염 형태, 예를 들어 염산염, 말리에이트, 아세테이트, 사이트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 석시네이트 및 아스파르테이트, 글루타메이트 등의 염형태로 사용될 수 있다고 대한민국 특허공보 특 1990-0000274에 개시된 바 있다. 또한, 시부트라민 염산염은 흡습성이 있어서 제제학적으로 취급하기 어려운 측면이 있어 약물의 제조에 사용하는 것이 바람직하지 못하다. 약물의 제조시에, 각각의 용형에 일정중량의 활성화합물이 함유되도록 해야 하며 주위로부터 물을 흡수하는 활성성분과의 그러한 일관성을 성취하기는 어렵다. 따라서 대한민국 특허공보 94-8913호는 시부트라민 염산염을 일수화물의 형태로 제조하는 경우에 캡셀제, 정제 및 다른 약학적 용량형의 제조에 적절한 비흡습성 생성물을 수득할 수 있었다고 명시하고 있다.

또한, 시부트라민의 우울증 치료 용도는 영국특허 제 2098602호에 기재되어 있으며, 파킨슨병의 치료용도는 PCT 출원한 WO 88/06444호에 기재되어 있고 뇌기능 질환의 치료용도는 미국특허 제 4939175호에 비만의 치료에 있어서 시부트라민 염산염의 용도는 유럽특허 제 397831호에 기재되어 있다. 손상된 내당력 또는 인슐린 비의존성 당뇨병을 앓고 있는 사람의 내당력을 개선시키기 위한 용도는 PCT출원



한 W0 95/20949호에 기재되어 있다.

또한, 시부트라민 신규염 특허로는 브라질 공개특허인 0105486호에 시부트라민 2몰과 황산 1몰이 결합된 시부트라민 황산염을 언급하고 있다. 그러나, 본 발명의 시부트라민 황산수소염(시부트라민 1몰과 황산 1몰이 결합된 형태임)과는 구조적으로 상이하며, 특히 상기 브라질 공개특허는 신규염의 결정형이나 용해도, 안정성 등 물성상의 특징에 대하여 전혀 언급하고 있지 않다.

일반적으로 제제학적으로 우수한 물성의 염을 제조하기 위해서는 (1) 우수한 용해도, (2) 우수한 안정성, (3) 비흡습성 및 (4) 정제 제형으로의 가공성과 같은 물리화학적인 기준을 충족하여야 한다.

그러나, 대한민국 특허공보 94-8913호에서 시부트라민 염산염은 가변량의 물을 함유하여 흡습성이 있는 것으로 알려져 있으며, 일수화물의 형태로 제조하여 비흡습성의 시부트라민을 제조할 수 있었다고 기재되어 있다. 시부트라민 염산염 일수화물은 시부트라민 염산염을 물로 이루어지거나 물을 함유하는 매질(물과 불혼화성 용매, 물과 혼화성 용매)과 접촉시킴으로써 일수화물을 제조할 수 있다고 기술되어 있다.

따라서, 시부트라민 염산염 일수화물을 제조하기 위해서는 반응에 일정량의 물을 투입하여 제조하거나, 시부트라민 염산염 무수물을 제조한 후 물을 함유하는 용매에서 장시간 동안 현탁 교반하여 일수화물을 제조하는 공정으로 번거로움이 있다. 또한, 현재 상용화되고 있는 시부트라민 염산염 일수화물은 pH 1 - 7.4에서의 용해도가 비교적 낮기 때문에, 생체이용율을 높이는 보다 우수한 용해도를 가진 대



체염을 발굴할 필요가 요구되고 있었다. 본 발명에서 사용하는 용어인 시부트라민은 특별한 언급이 없는 한, 라세미체의 시부트라민을 의미한다.

이에 본 발명자들은 비흡습성 및 안정성이 있으면서, 물에 대한 용해도가 월등히 높은 시부트라민 황산수소염과 브롬산염, 그리고 수화물이면서도 기존의 시부트라민 염산염 수화물에 비해 용해도가 월등히 좋은 인산염 수화물을 발견함으로써 본 발명을 완성하였다.

【발명의 상세한 설명】

【기술적 과제】

이에, 본 발명자들은 상기한 문제점을 해결할 수 있는 신규한 시부트라민 염을 개발하고자 연구를 거듭한 결과, 시부트라민의 무기산염(inorganic acid salt), 특히 황산수소염, 브롬산염, 인산염 일수화물이 우수한 물리화학적 성질, 즉 용해도, 비흡습성, 안정성 측면에서 장점을 가질 뿐 아니라, 수화물의 제조과정에서 일정량의 물을 포함시켜야만 하는 번거로움이 없이 시부트라민 무수물을 제조하는 것과 비록 무수물이지만 용해도가 월등히 좋으면서도 흡습성이 없으면서 의약품에 많이 사용되고 독성이 적은 산으로 유용하다는 것을 발견하여 본 발명을 완성하게 되었다.

따라서, 본 발명의 목적은 물에 대한 용해도가 증가되고, 흡습성이 없으면서, 열에 대해 안정한 결정형의 시부트라민 무기산염을 활성성분으로 포함하는 비만 및 관련 동반질환 병적상태의 치료 및 예방을 위한 약학조성물을 제공하는 것이



다.

또한, 본 발명의 목적은 상기 시부트라민의 무기산염 및 그의 제조방법을 제공하는 것을 포함한다.

또한, 본 발명의 목적은 상기 시부트라민의 무기산염의 무수 결정형과 수화물 결정형을 제공하는 것을 포함한다.

또한, 본 발명의 목적은 상기 시부트라민의 무기산염을 유효성분으로 함유하여 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것을 포함한다.

또한, 본 발명의 목적은 상기 시부트라민의 무기산염을 유효성분으로 하여 비만, 우울증, 파킨슨병, 비인슐린 의존성 당뇨병 및 간질을 치료하는 방법을 포함한다.

【도면의 간단한 설명】

도 1은 실시예 1에 따른 제1 결정형 시부트라민 황산수소염의 X선 회절분광도를 나타낸 것이다.

도 2는 실시예 2에 따른 제1 결정형 시부트라민 황산수소염의 X선 회절분광도를 나타낸 것이다.

도 3은 실시예 3에 따른 제1 결정형 시부트라민 황산수소염의 X선 회절분광도를 나타낸 것이다.

도 4는 실시예 4에 따른 제1 결정형 시부트라민 황산수소염의 X선 회절분광



도를 나타낸 것이다.

도 5는 실시예 5에 따른 제1 결정형 시부트라민 황산수소염의 X선 회절분광도를 나타낸 것이다.

도 6은 실시예 6에 따른 제1 결정형 시부트라민 황산수소염의 X선 회절분광도를 나타낸 것이다.

도 7은 실시예 7에 따른 제 2 결정형 시부트라민 황산수소염의 X선 회절분광도를 나타낸 것이다.

도 8은 실시예 8에 따른 제 3 결정형 시부트라민 황산수소염의 X선 회절분광도를 나타낸 것이다.

도 9는 실시예 9에 따른 결정형 시부트라민 브롬산염의 X선 회절분광도를 나타낸 것이다.

도 10은 실시예 10에 따른 결정형 시부트라민 인산염 수화물의 X선 회절분광도를 나타낸 것이다.

【발명의 실시를 위한 최선의 형태】

상기한 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 시부트라민의 무기산염을 제공하며, 바람직하게는 무수물 형태의 결정형 시부트라민 황산수소염, 결정형 시부트라민 브롬산 및 수화물 형태의 결정형 시부트라민 인산염 일수화물을 제공한다.

또한, 본 발명은 불활성 용매중에서 시부트라민과 황산, 시부트라민과 브롬



산, 시부트라민과 인산을 반응시키는 단계를 포함하는 시부트라민 무기산염의 제조 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 시부트라민 무기산염의 무수 결정형과 수화물 결정형을 제조하는 방법을 포함한다.

본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 시부트라민의 무기산염 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 비만증 치료용 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 상기 치료학적으로 유효한 양의 시부트라민 무기산염을 투여하여 비만을 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 시부트라민의 무기산염 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 우울증 치료용 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 상기 치료학적으로 유효한 양의 시부트라민을 투여하여 우울증을 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 시부트라민의 무기산염 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 파킨슨병 치료용 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 상기 치료학적으로 유효한 양의 시부트라민을 투여하여 파킨슨병을 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 시부트라민의 무기산염 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 비인슐린 의존성 당뇨병 치료용 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 상기 치료학적으로 유효한 양의 시부트라민을 투여하여 비인슐린 의존성 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.



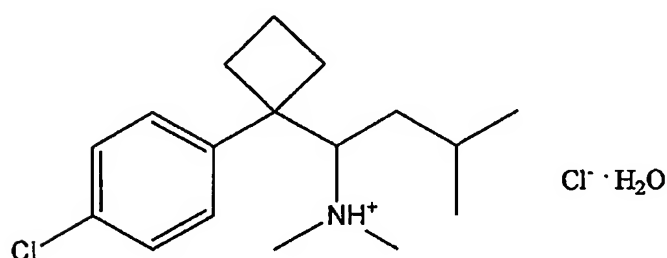
본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 시부트라민의 무기산염 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 간질병 치료용 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 상기 치료학적으로 유효한 양의 시부트라민을 투여하여 간질을 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명의 약제학적 조성물은, 바람직하게는 정제 또는 캡셀제 형태이다.

이하, 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

본 발명은 화학식 1의 시부트라민 무기산염(sibutramine inorganic acid salt)에 관한 것이다.

【화학식 2】



본 발명에 따른 시부트라민 브롬산 무수물은 시판되고 있는 화학식 2의 시부트라민 염산염 일수화물에 비하여 동등 이상의 용해도, 비흡습성, 제제가공성, 화학적 안정성을 보였다. 시부트라민 황산수소염과 시부트라민 인산염 수화물은 시부트라민 염산염 일수화물에 비하여 동등 이상의 비흡습성, 제제가공성, 화학적 안정

성, 유동성을 보이며 특히, 증류수 및 pH 1.2, pH 4.0, pH 5.3, pH 6.8, pH 7.4의 완충용액에서 최소 약 10배 이상의 용해도를 나타냈다. 비흡습성 측면에서 상기의 무기산염들을 10%, 75%, 90%의 상대습도에서 7일 이상 방치하여도 전혀 흡습성이나 수분감소가 나타나지 않았으며, 안정성 측면에서도 60 °C의 온도에서 1개월 이상 방치해도 불순물의 생성이나, 함량의 변화를 볼 수 없었고, 광안전성에서 역시 우수한 결과를 나타냈다.

본 발명의 시부트라민 무기산염에 함유된 황산, 인산, 브롬산은 일반적으로 다수의 의약품에 사용되고 있으며, 장기적으로 사용례와 안전성이 입증된 독성이 적은 산으로써, 시부트라민의 신규염으로 장기간 복용하기에 유용하다는 것을 발견하여 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

본 발명의 시부트라민 무기산염은 결정형 또는 비결정형일 수 있으며, 결정형 형태의 시부트라민 무기산염이 비흡습성, 열역학적인 안정성 등의 물성면에서 더욱 바람직하다.

본 발명은 상기 시부트라민 무기산염의 제조방법을 포함한다. 즉, 본 발명은 불활성 용매 중에서 시부트라민과 무기산을 반응시키는 단계를 포함하는 시부트라민 무기산염의 제조방법을 포함한다. 사용된 무기염 중 황산을 사용한 반응식을 나타내면, 다음 반응식 1과 같다.



반응식 1



반응물로 사용되는 상기 무기산에서 황산은 문헌상 LD₅₀(rat, 경구투여)는 2,140mg/kg이며, 클로피도그렐, 세피롬, 암페타민, 살부타몰, 젠타마이신 등의 다수의 의약품에 사용되고 있다.

하나의 예로서, 상기 방법에 의하여 불활성 용매로서 아세톤, 초산에틸, 에탄올, 아세토니트릴, 메틸에틸케톤 또는 염화메틸렌을 사용하여 X선 회절분석에서 I/I₀ 200인 경우의 2θ의 피크값이 6.50, 12.18, 12.38, 12.58, 13.06, 14.00, 16.76, 17.04, 18.06, 19.68, 20.32, 20.63, 21.34, 21.82, 22.28, 22.54, 23.32, 24.50, 25.80, 26.42, 28.24, 28.64, 29.28, 33.34인 것을 특징으로 하는 제 1 결정형의 시부트라민 황산수소염을 제조하였다.

다른 예로서, 상기 방법에 의하여 불활성 용매로서 이소프로필에테르를 사용하여 X선 회절분석에서 I/I₀ 100인 경우의 2θ의 피크값이 5.73, 6.49, 12.18, 12.51, 13.13, 14.02, 14.79, 16.97, 17.38, 20.62, 21.40, 21.83, 22.31, 22.68, 24.51, 24.88, 25.82, 26.45, 31.60 인 것을 특징으로 하는 제 2 결정형의 시부트라민 황산수소염을 제조하였다.

또 다른 예로서, 상기 방법에 의하여 불활성 용매로서 메탄올과 이소프로필



에테르를 사용하여 X선 회절분석에서 I/I_0 100인 경우의 2θ 의 피크값이 6.64, 10.24, 13.03, 15.04, 17.00, 17.53, 17.08, 19.06, 20.52, 22.72, 23.23, 24.23, 25.70, 26.40, 27.57인 것을 특징으로 하는 제 3 결정형의 시부트라민 황산수소염을 제조하였다.

사용된 무기염 중 브롬산을 사용한 반응식을 나타내면, 다음 반응식 2과 같다.

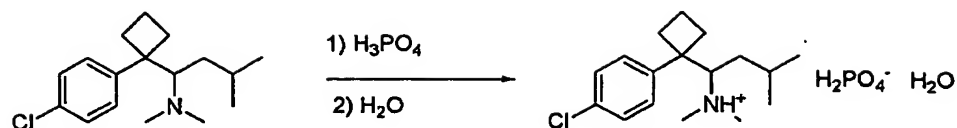
반응식 2



반응물로 사용되는 상기 브롬산은 문헌상 암모늄 염상태에서 LD_{50} (mouse, 경구투여)는 2,700mg/kg이며, 시탈로프람, 텍스트로메토르판, 페노테롤, 갈란타민, 스코폴라민 등의 다수의 의약품에 사용되고 있다. 구체적으로, 이러한 반응식 2의 결과물인 결정형 시부트라민 브롬산염은 X선 회절분석에서 I/I_0 200인 경우의 2θ 의 피크값이 6.96, 11.48, 13.88, 16.64, 17.14, 18.14, 19.68, 20.92, 21.32, 21.86, 22.16, 22.86, 24.30, 26.16, 26.40, 27.42, 28.06, 28.32, 29.52, 31.58, 32.94, 34.54, 37.42, 37.82 인 것을 특징으로 한다.

사용된 무기염 중 인산을 사용한 반응식을 나타내면, 다음 반응식 3과 같다.

반응식 3



반응물로 사용되는 상기 인산은 문헌상에서 LD₅₀(rat, 경구투여)는 1,530mg/kg이며, 클린다마이신, 클로로퀸, 코데인, 디소피라미드, 메트로니다졸, 올린도마이신 등의 다수의 의약품에 사용되고 있다. 구체적으로, 이러한 반응식 3의 결과물인 결정형 시부트라민 인산염은 X선 회절분석에서 I/I₀ 200인 경우의 2θ의 피크값이 7.66, 10.68, 11.06, 11.50, 14.46, 15.40, 15.74, 17.22, 17.84, 18.08, 18.98, 19.68, 21.18, 21.50, 21.88, 22.84, 23.18, 23.62, 24.42, 24.72, 25.98, 27.52, 28.38, 28.64, 29.28 인 것을 특징으로 한다.

상기의 반응식 1, 2, 3에서 사용한 무기산들은 장기간 사용례와 안전성이 입증된 독성이 적은 무기산들이다.

본 발명의 제조방법에 사용가능한 불활성 용매에는 아세톤, 에틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세토니트릴, 이소프로필 에테르, 메틸에틸 케톤, 디클로로메탄 등이 있으며, 바람직하게는 아세톤과 에틸 아세테이트이다.

상기 불활성 용매중에서 시부트라민 1 당량에 대하여 진한황산 1~2당량, 바람직하게는 1.02 내지 1.2당량을 불활성 용매에 뭍힌 후 적가하여 반응시킬 수 있으며, -5 내지 40 , 바람직하게는 20 내지 30 의 반응온도에서 0.5 내지 5 시간, 바람직하게는 2 내지 3시간 동안 반응시킬 수 있다.

상기와 같은 본 발명의 제조방법에 의하여, 시부트라민의 무기산염을 90.0% 이상의 높은 수율과 99.0% 이상의 고순도로 제조할 수 있다.

본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 시부트라민 황산수소염, 브롬산염, 인산염 일수화물과 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물 및 이를 투여하여 비만과 관련된 동반질환 병적상태를 치료하는 방법을 포함한다.

본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 시부트라민의 무기산염 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 우울증 치료용 약제학적 조성물 및 이를 투여하여 우울증을 치료하는 방법을 포함한다.

본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 시부트라민의 무기산염 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 파킨슨병 치료용 약제학적 조성물 및 이를 투여하여 파킨슨 병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 시부트라민의 무기산염 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 비인슐린 의존성 당뇨병 치료용 약제학적 조성물 및 이를 투여하여 비인슐린 의존성 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 시부트라민의 무기산염 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 간질병 치료용 약제학적 조성물 및 이를 투여하여 간질을 치료하는 방법을 제공한다.



본 발명에 따른 결정형 시부트라민 무기산염을 활성성분으로 포함하는 약제학적 조성물에 있어서, 바람직한 투여형태는 경구 투여이며, 이러한 투여 수단으로는 정제 또는 캡슐제를 예로 들 수 있다.

정제는 활성성분이 담체, 희석제 또는 부형제 등과 혼합한 다음 정제화하여 제조할 수 있으며, 이때 사용되는 적합한 한 담체, 희석제 또는 부형제의 실례로는 전분, 당 및 만니톨과 같은 붕해제, 칼슘 포스페이트 및 규산 유도체와 같은 충전제 및 증량제, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 다른 셀룰로오스 유도체, 젤라틴 및 폴리비닐 피롤리돈과 같은 결합제, 활석, 칼슘 및 마그네슘 스테아레이트 및 고상 폴리 에틸렌 글리콜과 같은 윤활제 등을 들 수 있다. 또한 상기의 담체, 희석제 또는 부형제와 같은 첨가제 없이 또는 첨가제와 함께 활성성분을 함유하는 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐을 통상적인 방법에 따라 제조할 수 있다.

이때 약학 조성물의 활성성분으로 화학식 1에서의 결정형 시부트라민 무기산염은 약학 조성물 250중량부에 대하여 1 내지 50 중량부를 포함하는 것이 바람직하다.

예를 들어, 총 중량 250mg의 본 발명에 따른 약학 조성물의 제조시 활성성분으로서 화학식 1의 결정형 시부트라민 무기산염 10mg(시부트라민 함량기준), 미세 결정 셀룰로오스 115mg, 락토오스 115mg, 이산화 규소 5mg 및 마그네슘 스테아레이트 5mg을 포함하도록 제조할 수 있다. 그러나, 상기 약학 조성물의 조성비는 단지 하나의 예시이므로, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것은 아니다.



이하 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

【발명의 실시를 위한 형태】

참고예 1. 시부트라민 염산염 일수화물의 제조

대한민국 특허 제2098602호 또는 대한민국 특허공고 제 90-00274호에 기재된 방법에 따라 시부트라민 염산염 무수화물을 제조하였다. 그런 다음 영국특허 제 2184122호 또는 대한민국특허 공고 제94-08913호에 기재된 방법에 따라, 상기에서 제조된 시부트라민 염산염 무수화물 10g을 아세톤 110mL 및 물 1.2mL의 비등 혼합물을 용해시킨 다음, 용액을 열시(hot-filtration)하고, 용매 80mL를 증류제거하여 여액의 용량을 감소시켰다. 농축액을 여과하고 생성된 고체를 여과하여 수거한 후, 진공중에서 건조시켜 융점이 195 °C인 화학식 2의 화합물 9.2g(수율: 87%)을 수득하였다.

실시예

먼저 본 발명의 제조방법으로 시부트라민 황산수소염, 브롬산염, 인산염 일수화물을 제조한 후, 흡습성, 용해도, 안정성, 광안정성 및 결정형등의 물성을 시부트라민 염산염 수화물과 비교하였다. 또한 제형성과 용출성향을 알아보기 위하여 시부트라민 무기산염의 캡셀제를 제조하였다.



실시예 1 : 시부트라민 황산수소염의 제조 (아세톤)

시부트라민(17.1g, 0.06몰)을 아세톤 150mL에 교반하여 용해하였다. 용액의 온도를 25℃로 조절한 후, 진한 황산 6.0g을 아세톤 50mL으로 묶힌 후 적가하면서 서서히 결정이 생성된다. 반응 용액을 25℃에서 2시간 교반하고, 4℃에서 1시간 교반하였다. 생성된 고체를 감압 여과하고, 아세톤 30ml로 세척하였다. 40℃에서 진공 건조하여 목적물 21.0g (수율: 91%)을 수득하였다.

【표 1】

원소분석 (C ₁₇ H ₂₈ ClNO ₄ S)	단위(%)
실측치	C:54.35, H:7.68, N:3.82, O:17.00, S:8.58
이론치	C:54.03, H:7.47, N:3.71, O:16.93, S:8.48

융점(DSC) : 212.8

¹H-NMR (δ, DMSO-d₆): 8.39(1H, br, s), 7.54~7.49(4H, dd), 3.75(1H, t), 2.83(3H, d), 2.5(2H, d), 2.33(2H, t), 2.13(3H, d), 1.90(1H, m), 1.70~1.67(2H, m), 1.40(2H, m), 1.00(6H, t)

실시예 2 : 시부트라민 황산수소염의 제조 (초산에틸)

시부트라민(17.1g, 0.06몰)을 초산에틸 150 mL에 교반하여 용해하였다. 용액의 온도를 25 로 조절한 후, 진한 황산 6.0g을 초산에틸 50mL으로 묶힌 후 적가하면서 서서히 결정이 생성된다. 반응 용액을 25 에서 2시간 교반하고, 4 에서 1시간



교반하였다. 생성된 고체를 감압 여과하고, 초산에틸 50ml로 세척하였다. 40 에서 진공 건조하여 목적물 21.5g (수율: 94%)을 수득하였다.

융점 : 212

실시에 3 : 시부트라민 황산수소염의 제조 (에탄올)

시부트라민(17.1g, 0.06몰)을 에탄올 70mL에 가하고 현탁액을 교반하였다. 용액의 온도를 25 로 조절한 후, 진한 황산 6.0g을 에탄올 10mL으로 묽힌 후 적가하면 맑은 용액이 되면서 서서히 결정이 생성된다. 반응 용액을 25 에서 2시간 교반하고, 4 에서 1시간 교반하였다. 생성된 고체를 감압 여과하고, 아세톤 50ml로 세척하였다. 40 에서 진공 건조하여 목적물 20.3g (수율: 89.5%)을 수득하였다.

융점 : 211

실시에 4 : 시부트라민 황산수소염의 제조 (아세토니트릴)

시부트라민(17.1g, 0.06몰)을 아세토니트릴 150mL에 가하고 현탁액을 교반하였다. 용액의 온도를 25 로 조절한 후, 진한 황산 6.0g을 아세토니트릴 50mL으로 묽힌 후 적가하면 맑은 용액이 되면서 서서히 결정이 생성된다. 반응 용액을 25 에서 2시간 교반하고, 4 에서 1시간 교반하였다. 생성된 고체를 감압 여과하고, 아세토니트릴 50ml로 세척하였다. 40 에서 진공 건조하여 목적물 21.0g (수율: 92%)을 수득하였다.

융점 : 211



실시예 5 : 시부트라민 황산수소염의 제조 (메틸에틸케톤)

시부트라민(17.1g, 0.06몰)을 메틸에틸케톤 150mL에 교반하여 용해하였다. 용액의 온도를 25 로 조절한 후, 진한 황산 6.0g을 메틸에틸케톤 50mL으로 묽힌 후 적가하면 서서히 결정이 생성된다. 반응 용액을 25 에서 2시간 교반하고, 4 에서 1시간 교반하였다. 생성된 고체를 감압 여과하고, 메틸에틸케톤 50ml로 세척하였다. 40 에서 진공 건조하여 목적물 22.0g (수율: 97%)을 수득하였다.

융점 : 212

실시예 6 : 시부트라민 황산수소염의 제조 (염화메틸렌)

시부트라민(17.1g, 0.06몰)을 염화메틸렌 150mL에 교반하여 용해하였다. 용액의 온도를 25 로 조절한 후, 진한 황산 6.0g을 염화메틸렌 50mL으로 묽힌 후 적가하면 서서히 결정이 생성된다. 반응 용액을 25 에서 2시간 교반하고, 4 에서 1시간 교반하였다. 생성된 고체를 감압 여과하고, 염화메틸렌 50ml로 세척하였다. 40 에서 진공 건조하여 목적물 20.3g (수율: 90%)을 수득하였다.

융점 : 211

실시예 7 : 시부트라민 황산수소염의 제조 (이소프로필에테르)

시부트라민(17.1g, 0.06몰)을 이소프로필에테르 150mL에 교반하여 용해하였다. 용액의 온도를 25 로 조절한 후, 진한 황산 6.0g을 이소프로필에테르 50mL으로 묽



힌 후 적가하면 즉시 결정이 생성된다. 반응 용액을 25 에서 2시간 교반하고, 4 에서 1시간 교반하였다. 생성된 고체를 감압 여과하고, 이소프로필에테르 50ml로 세척하였다. 40 에서 진공 건조하여 목적물 22.1g (수율: 97%)을 수득하였다.

용점 : 207

실시예 8 : 시부트라민 황산수소염의 제조 (메탄올/이소프로필에테르)

시부트라민(17.1g, 0.06몰)을 메탄올 50mL에 교반하여 용해하였다. 용액의 온도를 25 로 조절한 후, 진한 황산 6.0g을 메탄올 10mL으로 묽힌 후 적가하였다. 반응 용액을 30 에서 15ml이 될 때까지 감압농축한 후, 농축액을 이소프로필에테르 150ml에 10분간 적가하였다. 25 에서 2시간 교반하고, 4 에서 1시간 교반하였다. 생성된 고체를 감압 여과하고, 이소프로필에테르 50ml로 세척하였다. 40 에서 진공 건조하여 목적물 20.3g (수율: 90%)을 수득하였다.

용점 : 210

실시예 9 : 시부트라민 브롬산염의 제조

시부트라민(28.0g, 0.1몰)을 에틸아세테이트 280mL에 교반하여 용해하였다. 용액의 온도를 25 로 조절한 후, 47% 브롬산 17.2g을 서서히 적가하면 결정이 생성된다. 반응 용액을 25 에서 2시간 교반하고, 4 에서 1시간 교반하였다. 생성된 고체를 감압 여과하고, 에틸아세테이트 100ml로 세척하였다. 40 에서 진공 건조하여 목적물 33.1g (수율: 92%)을 수득하였다.



【표 2】

원소분석 (C ₁₇ H ₂₇ BrClN)	단위(%)
실측치	C:56.79, H:7.77, N:3.89
이론치	C:56.60, H:7.54, N:3.88

융점 : 212.4

¹H-NMR(δ, DMSO-d₆): 8.61(1H, br, s), 7.60~7.48(4H, dd), 3.80(1H, t), 2.83(3H, d), 2.50(2H, d), 2.32(2H, t), 2.20(3H, d), 1.90(1H, m), 1.77~1.68(2H, m), 1.39(2H, m), 1.00(6H, t)

실시예 10 : 시부트라민 인산염 일수화물의 제조

시부트라민 10g을 에틸 아세테이트 100mL에 교반하여 용해하였다. 용액의 온도를 25 로 조절한 후, 85% 인산 4.13g을 에틸아세테이트 30mL으로 묽힌 후 적가한다. 에틸아세테이트 50mL를 추가로 적가한 후, 서서히 결정이 생성된다. 반응 용액을 25 에서 2시간 교반하였다. 생성된 고체를 감압 여과하고, 에틸아세테이트 30mL로 세척하였다. 여과된 시부트라민 인산염 무수물을 이소프로필 에테르 120mL, 아세톤 50mL, 물 1.5mL를 가한 후, 20~30 에서 18시간 동안 교반한 후 여과한다. 목적물을 진공 건조하여 목적물 12.8g (수율: 90%)을 수득하였다.

위에서 얻어진 시부트라민 인산염 일수화물의 원소 분석결과 및 융점은 다음과 같다.



【표 3】

원소분석 (C ₁₇ H ₃₁ CIN ₀₅ P)	단위(%)
실측치	C: 51.38, H: 7.69, N: 3.50, O: 19.62
이론치	C: 51.58, H: 7.89, N: 3.54, O: 20.21

융점 : 174.1

¹H-NMR(δ, DMSO-d₆): 8.14(1H, br, s), 7.38~7.30(4H, dd), 3.14(1H, t), 2.51(1H, d), 2.45(1H, d), 2.33(1H, m), 2.22(5H, t), 2.18(3H, t), 1.90(1H, m), 1.67(1H, m), 1.56(1H, m), 1.19(2H, m), 0.95(3H, d), 0.89(3H, d)

실시에 11 : 시부트라민 황산수소염을 포함하는 캡셀제의 제조

다음 표 4에 나타낸 성분을 혼합하여, 시부트라민 황산수소염을 포함하는 캡셀제를 제조하였다.

【표 4】

성분	함량(1정 중)
시부트라민 황산수소염	시부트라민으로서 10 mg 해당량
유당	115 mg
미결정 셀룰로오즈	115 mg
이산화 규소	5 mg
스테아린산 마그네슘	5 mg

상기 각 성분들을 혼합하고, 캡셀 충전기(Bosche사 제품)를 사용하여, 경질 캡셀에 충전하였다.



실시예 12: 시부트라민 브롬산염을 포함하는 캡셀제의 제조

다음 표 5에 나타낸 성분을 혼합하여, 시부트라민 브롬산염을 포함하는 캡셀제를 제조하였다.

【표 5】

성분	함량(1정 중)
시부트라민 브롬산염	시부트라민으로서 10 mg 해당량
유당	115 mg
미결정 셀룰로오즈	115 mg
이산화 규소	5 mg
스테아린산 마그네슘	5 mg

상기 각 성분들을 혼합하고, 캡셀 충전기(Bosche사 제품)를 사용하여, 경질 캡셀에 충전하였다.

실시예 13 : 시부트라민 인산염 일수화물을 포함하는 캡셀제의 제조

다음 표 6에 나타낸 성분을 혼합하여, 시부트라민 인산염 일수화물을 포함하는 캡셀제를 제조하였다.

【표 6】

성분	함량(1정 중)
시부트라민 인산염 일수화물	시부트라민으로서 10 mg 해당량
유당	115 mg
미결정 셀룰로오즈	115 mg
이산화 규소	5 mg
스테아린산 마그네슘	5 mg

상기 각 성분들을 혼합하고, 캡셀 충전기(Bosche사 제품)를 사용하여, 경질 캡셀에 충전하였다.



실시예 14: 시부트라민 무기산염의 흡습성 시험

실시예 1, 2, 3에서 제조한 시부트라민 무기산염 및 시부트라민 염산염 수화물을 25 에서 여러 가지 습도조건에서 함수량(K.F. 수분%)을 측정하였으며, 그 결과를 표 7에 나타내었다.

【표 7】

보관 습도 (상대습도)		75%		90%	
보관기간	초기	3일 후		1주 후	
시부트라민 황산수소염	0.02%	0.02%	0.01%	0.03%	0.03%
시부트라민 브롬산염	0.09%	0.09%	0.09%	0.08%	0.08%
시부트라민 인산염 수화물	4.25%	4.24%	4.25%	4.25%	4.26%
시부트라민 염산염 수화물	5.5%	5.49%	5.5%	5.5%	5.49%

상기 표 7에 나타난 바와 같이, 시부트라민 황산수소염, 브롬산염 및 인산염 수화물은 여러 습도 조건에서 시부트라민 염산염 수화물과 함께 초기수분의 변화가 거의 없음을 보여 주었다.

실시예 15: 시부트라민 무기염의 용해도 시험

실시예 1, 2, 3에서 제조한 시부트라민 무기염 및 시부트라민 염산염 수화물을 37 에서 다양한 용매 조건 하에서의 용해도를 측정하였으며, 그 결과를 하기 표 8에 나타내었다. 표 6에서 용해도는 시부트라민으로 환산한 용해도(mg/ml)이다.

【표 8】



용 매	신규염	사용 염				비 고
	황산수소염 (mg/ml)	브롬산염 (mg/ml)	인산염 (mg/ml)	염산염 (mg/ml)		
증류수	285	12.78	38.86	26.18	37℃에서 용해	
pH 1.2	333	12.43	23.92	13.36		
pH 4.0	333	3.64	50	9.58		
pH 5.3	400	8.96	50	6.58		
pH 6.8	370	11.08	24.55	23.14		
pH 7.4	400	12.41	50	9.2		

상기 표 8에 나타낸 바와 같이, 증류수와 다양한 pH의 완충용액에서 시부트라민 황산수소염 및 인산염 수화물의 용해도가 시부트라민 염산염의 용해도와 비교하여 보았을 때 월등히 향상된 용해도 결과를 얻을 수 있었다. 위의 결과로 보았을 때 생체이용률 측면에서 시부트라민 염산염 일수화물보다 우수할 것이라 예측된다.

실시예 16: 시부트라민 무기산염들의 안정성 시험

실시예 1, 2, 3에서 제조한 시부트라민 무기산염 및 시부트라민 염산염을 가지고, 60 에서 가속시험을 실시하였으며, 그 결과를 표 9에 요약하였다.

【표 9】



보관기간 염	초 기	1 주	2 주	4 주
황산수소염	1.000	1.000	0.999	0.999
브롬산염	1.000	0.999	1.000	0.999
인산염	1.000	1.000	0.999	1.000
염산염	1.000	1.000	0.999	0.999

HPLC 분석 조건은 다음과 같았다:

검출기: 자외선 흡광도(측정파장 225nm)

칼럼: 옥타데실 실리카겔 C18 (4.6mm x 150mm, 5 μ m)

이동상: 일수소화인산암모늄(0.05M, 인산으로 pH 6.0으로 조절):아세트니트릴

= 35 : 65

유속: 1.0 ml/분

표 9에 나타낸 바와 같이, 시부트라민 무기산염은 시부트라민 염산염 일수화물과 함께 60 에서의 가속시험에서 함량 변화가 거의 없었다. 따라서, 시부트라민 황산수소염, 브롬산염, 인산염 일수화물은 염산염과 함께 온도에 의한 화학적 안정성이 우수함을 알 수 있었다.

실시예 17: 시부트라민 무기산염의 광안정성 시험

본 실시예에서는 광안정성 시험을 위하여, 실시예 1, 2, 3에서 제조한 시부트라민 무기산염과 시부트라민 염산염 수화물을 25 에서 ICH guideline에 적합한



광안정성 시험기기를 사용하여 형광에 노출시킨 채로 4주간 보관하였다. 그 결과를 하기 표 10에 나타내었다.

【표 10】

보관기간	초기	1주	2주	4주
신규염				
황산수소염	1.000	1.000	1.000	0.999
브롬산염	1.000	1.000	0.999	0.999
인산염 일수화물	1.000	1.000	0.999	0.999
염산염 일수화물	1.000	1.000	0.999	0.999

상기 표 10에 나타낸 바와 같이, 시부트라민 무기산염의 광안정성 측정을 위하여 함량(HPLC)변화를 측정하였으며, 무기산염과 염산염 일수화물 모두 광안정성이 우수함을 알 수 있었다.

【산업상 이용가능성】

본 발명의 시부트라민 황산수소염, 브롬산염, 인산염 일수화물은 우수한 물리화학적 성질(비흡습성, 용해도, 안정성, 제제가공성, 결정형)을 가지며, 황산수소염, 인산염 일수화물의 경우는 염산염 수화물에 비해 용해도가 10배 이상 증가하였고, 특히 황산수소염, 브롬산염, 인산염 일수화물은 흡습성이 없으므로 함량변화의 가능성이 없으며 이로 인해 장기간 보관이 우수하였고, 약학적 용형량의 제조에 적절한 일관성을 유지할 수 있었다.

또한 신규한 시부트라민 무기산염 제조시 사용되는 황산, 브롬산, 인산은 제



약학적으로 장기간 사용된 예와 안정성이 입증된 독성이 적은 산이므로 시부트라민
신규염으로 유용하게 사용할 수 있는 장점이 있다.

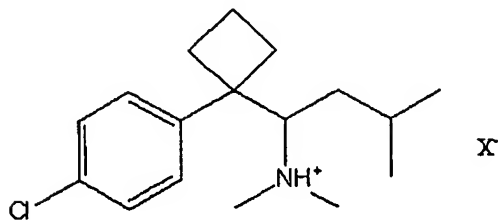


【청구의 범위】

【청구항 1】

하기 화학식 1의 구조를 갖는, 시부트라민 황산수소염, 브롬산염 또는 인산염 일수화물 형태의 시부트라민의 무기산염.

화학식 1



$X = \text{HSO}_4, \text{Br}, \text{H}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

【청구항 2】

제 1항에 있어서, 상기 시부트라민 황산수소염이 X선 회절분석에서 2θ 의 피크값이 6.50, 12.18, 12.38, 12.58, 13.06, 14.00, 16.76, 17.04, 18.06, 19.68, 20.32, 20.63, 21.34, 21.82, 22.28, 22.54, 23.32, 24.50, 25.80, 26.42, 28.24, 28.64, 29.28, 33.34인 제 1 결정형의 시부트라민 황산수소염인 것을 특징으로 하는 시부트라민의 무기산염.

【청구항 3】

제 1항에 있어서, 상기 시부트라민 황산수소염이 X선 회절분석에서 2θ 의 피



크값이 5.73, 6.49, 12.18, 12.51, 13.13, 14.02, 14.79, 16.97, 17.38, 20.62, 21.40, 21.83, 22.31, 22.68, 24.51, 24.88, 25.82, 26.45, 31.60인 제 2 결정형의 시부트라민 황산수소염인 것을 특징으로 하는 시부트라민의 무기산염.

【청구항 4】

제 1항에 있어서, 상기 시부트라민 황산수소염이 X선 회절분석에서 2θ 의 피크값이 6.64, 10.24, 13.03, 15.04, 17.00, 17.53, 17.08, 19.06, 20.52, 22.72, 23.23, 24.23, 25.70, 26.40, 27.57인 제 3 결정형의 시부트라민 황산수소염인 것을 특징으로 하는 시부트라민의 무기산염.

【청구항 5】

제 1항에 있어서, 상기 시부트라민 브롬산염이 X선 회절분석에서 2θ 의 피크값이 6.96, 11.48, 13.88, 16.64, 17.14, 18.14, 19.68, 20.92, 21.32, 21.86, 22.16, 22.86, 24.30, 26.16, 26.40, 27.42, 28.06, 28.32, 29.52, 31.58, 32.94, 34.54, 37.42, 37.82인 결정형의 시부트라민 브롬산염인 것을 특징으로 하는 시부트라민 무기산염.

【청구항 6】

제 1항에 있어서, 상기 시부트라민 인산염 일수화물이 X선 회절분석에서 2θ 의 피크값이 7.66, 10.68, 11.06, 11.50, 14.46, 15.40, 15.74, 17.22, 17.84,



18.08, 18.98, 19.68, 21.18, 21.50, 21.88, 22.84, 23.18, 23.62, 24.42, 24.72, 25.98, 27.52, 28.38, 28.64, 29.28인 결정형의 시부트라민 인산염 일수화물인 것을 특징으로 하는 시부트라민의 무기산염.

【청구항 7】

시부트라민과 황산을 반응시키는 단계를 포함하는 제 1항에 따른 시부트라민 황산수소염의 제조방법.

【청구항 8】

시부트라민과 브롬산을 반응시키는 단계를 포함하는 제 1항에 따른 시부트라민 브롬산염의 제조방법.

【청구항 9】

시부트라민과 인산을 반응시키는 단계를 포함하는 제 1항에 따른 시부트라민 인산염 및 인산염 일수화물의 제조방법.

【청구항 10】

제 7항 내지 제 9항 중 어느 하나의 항에 있어서, 유기용매가 아세톤, 에틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세토니트릴, 이소프로필 에테르, 메틸에틸케톤, 디클로로메탄으로 구성된 군에서 선택되는 단일 또는 혼합용매인 것을



특징으로 하는 제조방법.

【청구항 11】

치료학적으로 유효한 양의 제 1항에 따른 시부트라민의 황산수소염, 브롬산염 또는 인산염 일수화물과 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 비만 및 이와 관련된 동반질환, 우울증, 파킨슨병, 비인슐린 의존성 당뇨병 또는 간질을 치료 또는 예방하기 위한 약제학적 조성물.

【청구항 12】

제 11항에 있어서, 치료학적으로 유효한 양인 1 내지 50mg의 시부트라민 황산수소염, 시부트라민 브롬산염 또는 시부트라민 인산염 일수화물을 포함하는 약제학적 조성물.

【청구항 13】

제 11항의 약제학적 조성물을 투여하여 비만 및 이와 관련된 동반질환, 우울증, 파킨슨병, 비인슐린 의존성 당뇨병 또는 간질을 치료 또는 예방하는 방법.



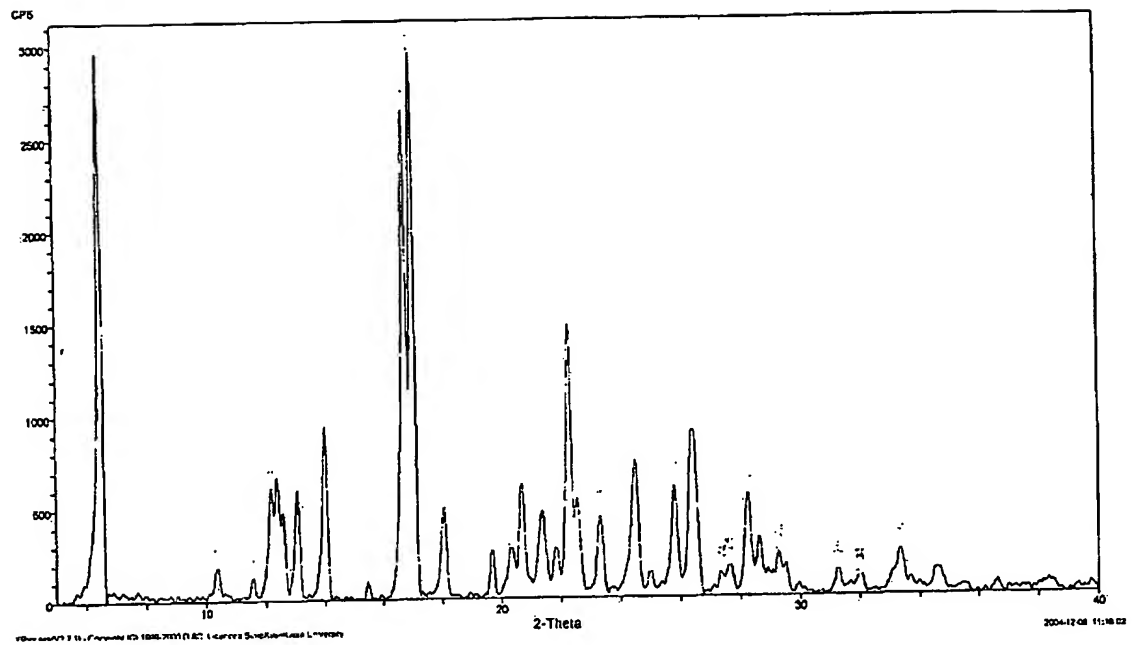
【요약서】

본 발명은 물리화학적 성질이 우수한 시부트라민의 신규 무기산염, 그의 결정형과 이를 유효성분으로 포함하는 약제학적 조성물, 그의 제조방법 및 그 용도에 관한 것이다.

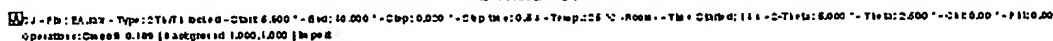


【도면】

【도 1】

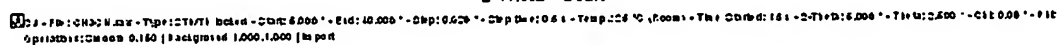


【도 2】



[illegible]

【도 4】



LM (CPS)

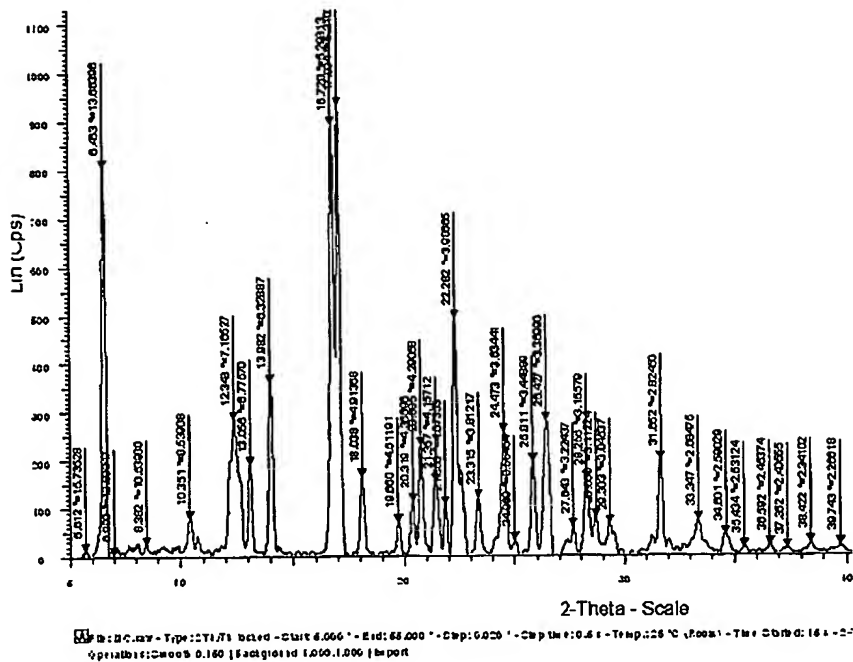
2-Theta - Scale

6.520 ~19.82711
8.420 ~13.6838
9.580 ~22.6000
10.410 ~8.4842
12.48 ~7.7024
13.00 ~7.7687
14.04 ~6.3243
14.880 ~5.71224
16.03 ~4.91241
18.72 ~3.5581
20.33 ~4.39493
20.73 ~4.2760
21.36 ~4.19220
22.15 ~3.9080
23.24 ~3.80617
24.80 ~3.55110
24.93 ~3.5560
25.03 ~3.44570
26.46 ~3.33655
27.81 ~3.22012
28.29 ~3.16497
29.20 ~3.07081
31.63 ~2.82020
33.40 ~2.59000
34.67 ~2.55640
35.81 ~2.49403
38.08 ~2.28015

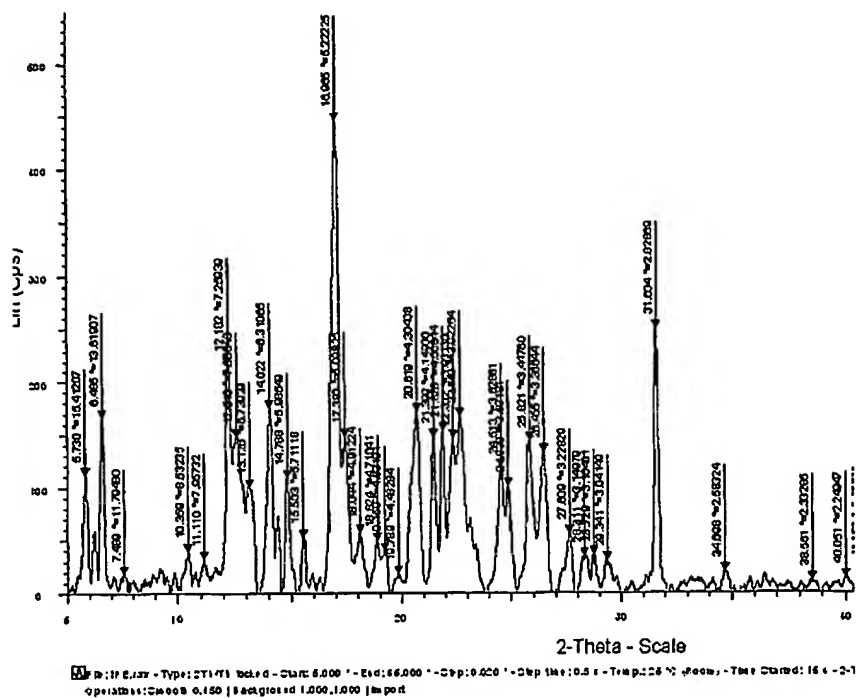
Op:13000;C:Good 0.160 [Background:1000.000] [mpd]

Sc: J - Pb; NS; DT - Type: T1/T1; Card: C1018500 * E: 10.000 * Cp: 0.020 * Cp Be: 0.4 * Temp: 25 * Room: 1 * Th: Cured: 16 * 2-Th: 0.600 * Th: 13.500 * Cl: 0.90 * Fil: 0

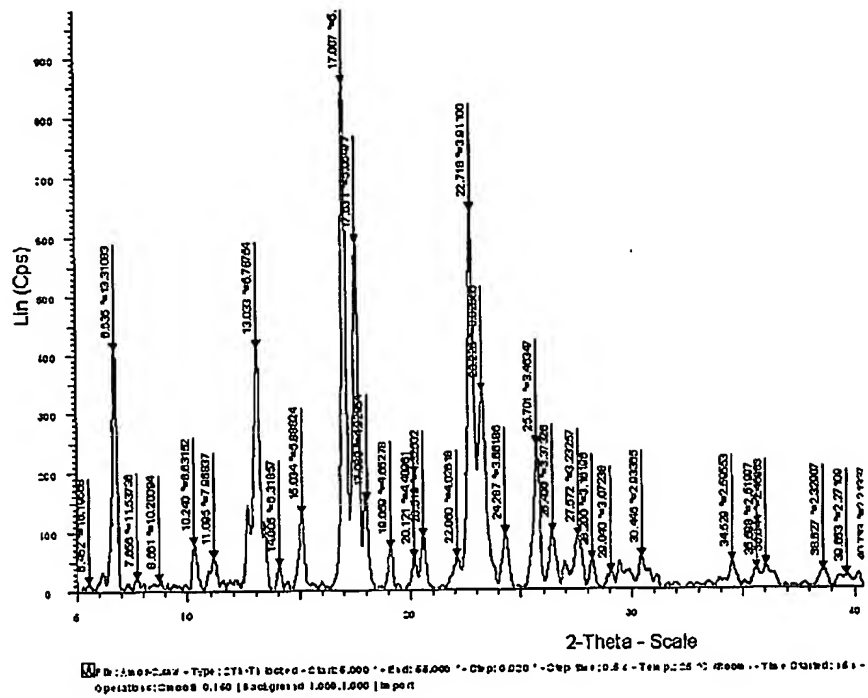
【도 6】



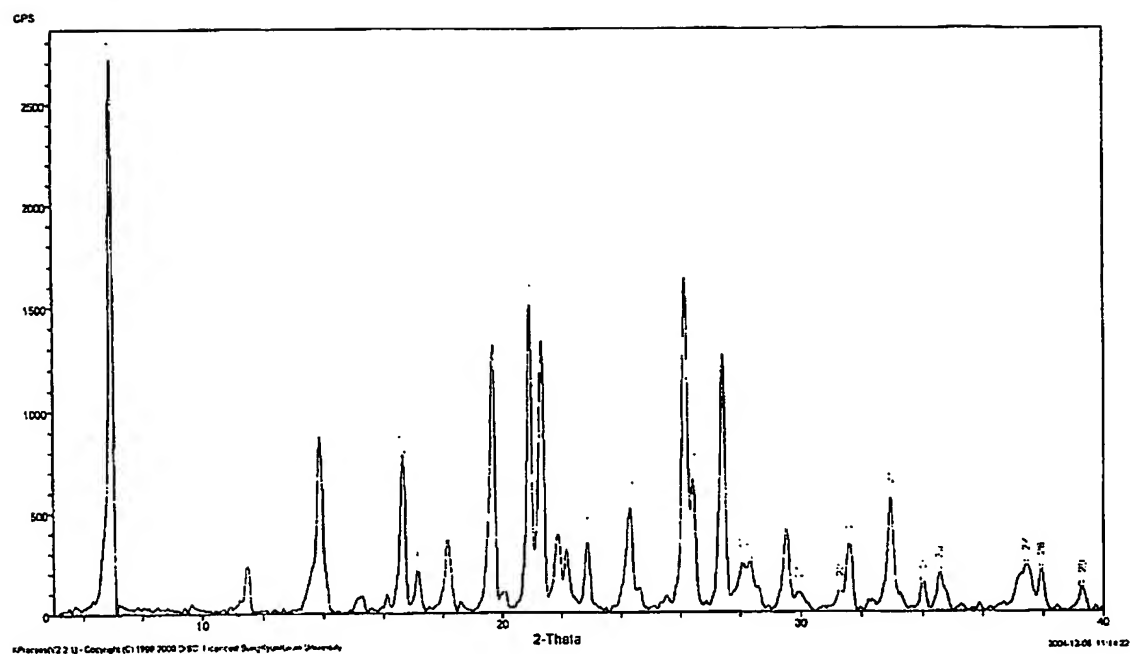
【도 7】



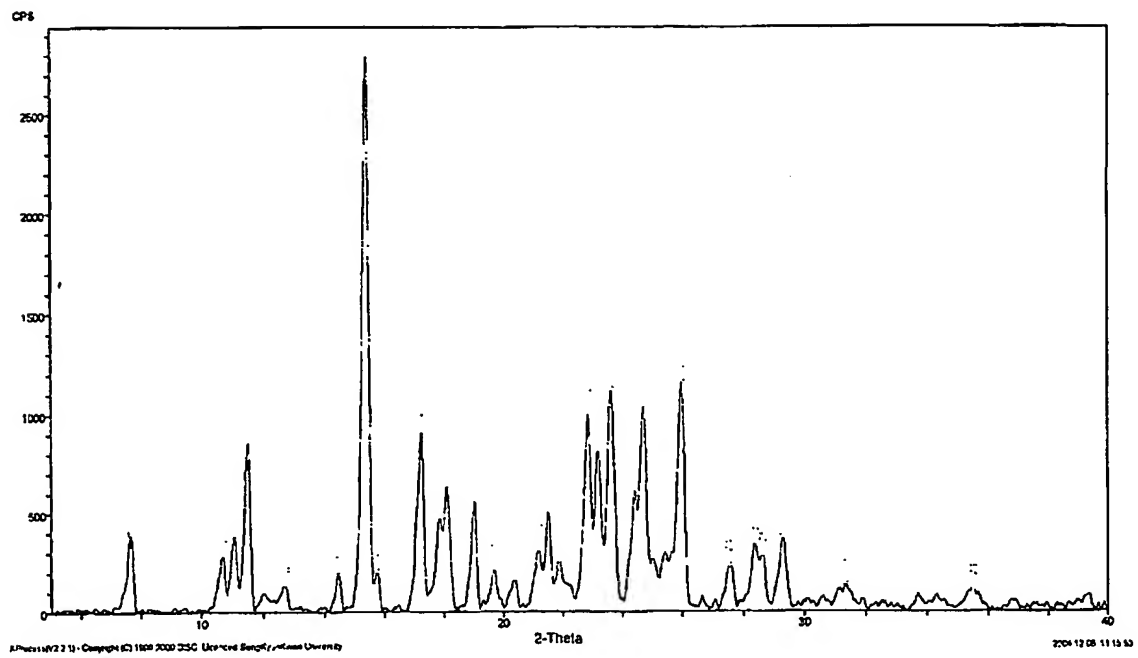
【图 8】



【도 9】



【도 10】



THIS PAGE BLANK (USPTO)

